Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
diretto dal Prof. F. MICHELI

Sul trasporto passivo degli stati di ipersensibilità naturale

(emanazioni e sieri animali, pollini, ecc.)

per i Dottori P. Bastai, P. Fornara, R. Moracchini

Estratto da *Minerva Medica*
Anno V, n. 8 (20 marzo 1925)

Stabilimento Tipografico della Società Anonima Editrice Torinese
TORINO - Via G. Pomba, 7

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
diretto dal Prof. F. MICHELI

Sul trasporto passivo degli stati di ipersensibilità naturale

(emanazioni e sieri animali, pollini, ecc.)

per i Dottori P. Bastai, P. Fornara
e R. Moracchini

Estratto da *Minerva Medica*

Anno V, n. 8 (20 marzo 1925)

Stab. Tip. della Società Anonima Editrice Torinese
TORINO - Via G. Pomba, 7

Nello studio dei fenomeni di ipersensibilità naturale o spontanea, come di quella sperimentale, un particolare interesse viene attribuito alle ricerche relative alla possibilità o meno di poter *trasportare passivamente*, a mezzo del sangue o del siero di sangue, dal soggetto ipersensibile ad altro della stessa specie (trasporto omologo) o di specie diversa (trasporto eterologo) *la stessa forma di ipersensibilità*. Questo interesse è legato al fatto che il trasporto passivo degli stati di ipersensibilità, alla guisa di quelli immunitari, è ritenuto indice sicuro della presenza, nel sangue del donatore, di anticorpi che passando nell'organismo del ricevitore conferiscono a questo la stessa modificazione organica. Nel caso speciale poi di quegli stati di ipersensibilità che costituiscono la base patogenetica dell'asma bronchiale, si prospetta ancora la questione della possibilità o meno di trasportare passivamente non solo lo stato di ipersensibilità da cui l'asma è sostenuto, ma anche quelle particolari modificazioni organiche alle quali è legata l'insorgenza dell'attacco asmatico.

Le ricerche in questo campo sono ormai abbastanza numerose e in parte anche esaurienti; tuttavia, considerate singolarmente, appaiono il più delle volte frammentarie o incomplete sotto vari punti di vista, per cui uno studio sistematico della questione appare senza dubbio opportuno. Noi ci siamo trovati in condizioni particolarmente favorevoli per poter assolvere questo

compito per quanto si riferisce allo stato di ipersensibilità alle emanazioni e al siero di coniglio in un asmatico da coniglio, e anche da ciò siamo stati indotti a intraprendere uno studio sistematico e per quanto possibile completo di questo interessante argomento. Le condizioni di favore alle quali accenniamo sono dovute al fatto che proprio uno di noi (FORNARA) è fortemente ipersensibile al coniglio e asmatico da emanazioni di coniglio, e che un altro di noi (MORACCHINI), in istato di perfetta salute, si è assoggettato a ricevere per trasfusione il sangue di FORNARA.

* * *

Sull'argomento si possono ricordare le ricerche di GRISEZ e BERNARD e quelle quasi contemporanee di ACHARD e FLANDIN, come pure quelle analoghe più recenti di LONGCOPE e RANCKEMANN, i quali ottennero la sensibilizzazione passiva delle cavie trattate con siero di individui che avendo subito precedentemente iniezioni di siero di cavallo si trovavano in istato di ipersensibilità di fronte al siero di cavallo. Le cavie trattate con siero di tali individui, inoculate dopo 24-48 ore con siero di cavallo per via endovenosa, reagivano con tipico choc anafilattico. Ugualmente BRUCK riferisce di aver ottenuto nelle cavie il trasporto passivo della ipersensibilità al siero di sangue di porco inoculando siero di sangue di un malato che presentava orticaria in seguito a ingestione di carni suine. Analogamente SCHULTZ e LARSON, con lo stesso metodo, indussero ipersensibilità passiva nelle cavie con siero di sangue di bambini ipersensibili al latte di mucca.

Ma attenendoci strettamente alla questione del trasporto passivo dello stato di ipersensibilità alle emanazioni e ai sieri di animali in soggetti affetti da asma bronchiale, e limitandoci a riferire i casi positivi (tralasciando cioè quelle ricerche che si riferiscono al trasporto passivo della ipersensibilità ai farmaci, la così detta idiosincrasia da medicamenti, come pure altre forme di ipersensibilità a cause fisiche, ecc., e senza per altro voler pregiudicare fin d'ora il

giudizio sulla natura di tali forme di ipersensibilità), ricorderemo brevemente quelle ricerche che riguardano il trasporto passivo da uomo a uomo di stato di ipersensibilità in soggetti asmatici.

La più nota è certamente la osservazione di RAMIREZ. Questi riferì (1919) che avendo casualmente praticata la trasfuzione di 600 cc. di sangue in un ferito, questi presentò, all'uscita dall'ospedale, 15 giorni dopo la trasfusione, mentre si recava a casa, un tipico attacco di asma bronchiale. Praticate le ricerche del caso, si trovò che mentre non reagiva alle comuni proteine e ai pollini, reagiva invece per cutireazione alla forfora di cavallo nella diluizione 1 : 20.000. Indagando sulle condizioni del donatore risultò che questi andava soggetto ad asma da cavallo e che reagiva nella diluizione 1 : 50.000. E' a notare che in un altro individuo, nel quale venne praticata una abbondante trasfusione (800 cc.) usando il sangue dello stesso donatore, non si produssero gli stessi effetti. Perciò la comunicazione molto sommaria di RAMIREZ è stata oggetto di critiche, non essendo fra l'altro escluso che l'ammalato, non essendo stato preventivamente esaminato, potesse essere stato per conto proprio affetto da ipersensibilità al cavallo, e quindi il trasporto dell'asma da uomo a uomo soltanto apparente. COCA e DOERR in particolare hanno contestato le conclusioni di RAMIREZ.

DE BESCHE (Cristiania) ha condotto numerose accurate ricerche in malati di asma bronchiale da emanazioni di vari animali, specialmente il cavallo. Spesso ha ottenuto il trasporto passivo dall'uomo alla cavia, che reagiva alla distanza di 24-48 ore più tardi per la inoculazione endovenosa di siero di cavallo con choc anafilattico. DE BESCHE ha anche sperimentato il metodo di PRAUSNITZ e KÜSTNER per il trasporto passivo da uomo a uomo mediante inoculazione intradermica di siero di sangue di soggetti ipersensibili, reinoculandoli poi col siero corrispondente 24 ore più tardi e con risultato positivo. Si deve notare che De BESCHE si è sempre servito, per le reinoculazioni, di siero di sangue, mai di

estratti, nè per le cavie, nè per gli uomini. Vedremo poi l'importanza di questo fatto.

A PRAUSNITZ e KÜSTNER è dovuto il metodo del trasporto passivo dello stato di ipersensibilità da uomo a uomo mediante intradermoinoculazioni. Questo consiste nel prelevare dai soggetti ipersensibili — nel caso speciale si trattava dello stesso KÜSTNER, affetto da forte ipersensibilità per i crostacei — alcuni cc. di sangue dal quale si separa il siero. Si inoculano quindi nel derma piccole quantità di siero, in generale frazioni di cc. — da 0,001 a. 0,01 — e dopo 24 - 48 ore si inocula allo stesso posto una piccola quantità di antigene. Si produce un ponfo come nei casi ordinari di ipersensibilità cutanea corrispondenti, salvo la minore intensità. Con questo metodo PRAUSNITZ e KÜSTNER poterono dimostrare la possibilità del trasporto passivo di questa forma di ipersensibilità da uomo a uomo. Al contrario non ebbero risultati positivi in casi di febbre da fieno e di ipersensibilità al cavallo.

Anche FRIEDBERGER e HUNNIUS affermano di aver ottenuto esito positivo dal trasporto passivo di forme di ipersensibilità spontanea (ricerche inedite non meglio precisate).

Un particolare interesse rivestono le ricerche sommariamente comunicate da COCA e GROVE. Queste ricerche sono state condotte col metodo della inoculazione intradermica, e hanno dimostrato che si può agevolmente trasferire da uomo a uomo la ipersensibilità al polline delle artemisie, non solo lasciando trascorrere un certo lasso di tempo (24 - 48 ore) tra la inoculazione del siero e la inoculazione in sito dell'estratto di polline, ma anche immediatamente. In altre parole, a differenza di quanto si osserva nel trasporto passivo della anafilassi sperimentale, non è necessario alcun periodo di incubazione perchè si determini lo stato di ipersensibilità passiva. E questo in contrapposizione a quanto era risultato dalle ricerche sopra ricordate di PRAUSNITZ e KÜSTNER, i quali avevano osservato per la ipersensibilità ai crostacei precisamente il contrario.

Noi torneremo più innanzi su questo argomento.

Tra i più importanti studi nel campo del trasporto passivo delle varie forme di ipersensibilità negli asmatici vanno ricordate quelle eseguite in Italia da FRUGONI.

Egli inoculò per via endovenosa, in un bambino di 13 anni, affetto da enuresi notturna, che mai aveva presentato fatti riferibili a un qualsiasi stato di ipersensibilità, 68 cc. di siero di sangue di una malata affetta da asma bronchiale da coniglio, con spiccata ipersensibilità al siero di sangue e all'estratto di peli di coniglio. Dopo 24 ore il bambino presentava positive le cutireazioni corrispondenti (che erano precedentemente risultate negative) e posto in contatto con conigli presentò corizza, arrossamento congiuntivale, tosse stizzosa, *ma non attacco asmatico*.

Uguale risultato ottenne lo stesso FRUGONI in un caso di asma da vaccine, in cui il trasporto passivo venne operato, mediante inoculazione endovenosa di 80 cc. di siero di sangue, in un soggetto affetto da asma bronchiale da causa non precisata. Si ebbe anche in tal caso trasporto di ipersensibilità, ma non trasporto di asma, non avendo l'ammalato presentato alcun fenomeno soggettivo messo in contatto con vaccine.

FRUGONI tentò anche il trasporto passivo nelle cavie. Non ottenne risultati con la tecnica abituale. Al contrario ottenne risultati positivi adottando la tecnica del trasporto inverso — anafilassi inversa — ossia inoculando nelle cavie prima il siero di coniglio o di bue, e poi, dopo 24 ore, per via endovenosa, il siero di sangue dei malati che presentavano la corrispondente ipersensibilità. Questo secondo risultato è stato impugnato da PETRAGNANI.

Sono queste le osservazioni finora note di trasporto passivo di speciali forme di ipersensibilità. Troppo poche data la importanza veramente non comune della materia sia dal punto di vista pratico che dottrinale. Tuttavia non è azzardato affermare che per queste ricerche la questione della possibilità del trasporto passivo di queste forme di ipersensibilità intesa in senso

generico risulta in massima risolta in senso positivo.

La critica che può essere mossa a queste ricerche è che se esse formano un corpo abbastanza organico di ricerche, considerate nel loro insieme, prese una per una, secondo gli AA. che le hanno eseguite, risultano incomplete. Ora proprio in una materia come questa è necessario, per ovvie ragioni, di essere completi.

Quelle di FRUGONI, certo tra le più importanti, non vanno del tutto esenti dalla stessa critica, come del resto ammette egli stesso. Si possono infatti opporre le seguenti obbiezioni:

1) la quantità di siero inoculato, per quanto sufficiente ad indurre nel ricevitore lo stato di ipersensibilità corrispondente, può non essere stata in grado di indurla così intensa da creare lo stato asmatico;

2) lo studio dell'ipersensibilità sui sieri è ben lontano dall'essere approfondito, per cui non risulta, fra l'altro, se si tratti o meno della stessa forma di ipersensibilità nelle emanazioni che determinano l'asma;

3) mancano le ricerche sul trasporto locale alla PRAUSNITZ;

4) il trasporto inverso nelle cavie non appare il più indicato a chiarire la questione e merita conferma.

Riteniamo che le nostre ricerche vadano esenti in gran parte da queste obbiezioni. Ecco pertanto le nostre osservazioni.

* * *

P. FORNARA, di anni 26, medico, celibe. Appartiene a famiglia sana, nella quale gli avi sono morti in tarda età e i genitori godono buona salute. Il padre, medico, ebbe a 20 anni un accesso di asma, che attribuì a un disordine dietetico, e che non si è poi più ripetuto. Uno zio paterno soffrì di gotta. Null'altro è rilevabile a carico degli ascendenti e collaterali relativamente a momenti determinanti o predisponenti ai fenomeni di ipersensibilità in generale e all'asma in particolare. Il tipo somatico predominante, sia in linea paterna che materna, è quello longilineo.

L'ammalato ha avuto infanzia e adolescenza normali, con sviluppo fisico e psichico piuttosto precoci. A 16 anni accrescimento rapido in lunghezza: tipo longilineo molto marcato. Alla stessa età si sono rese manifeste chiare note di ipertiroidismo, come lieve esoftalmo, senso di cardiopalmo senza tachicardia (polso abituale 66 - 70 al m'), tremore delle dita, facile emozionabilità e notevole magrezza, nonostante l'abbondante nutrizione. Questo stato di ipertiroidismo è poi venuto lentamente attenuandosi, per quanto anche oggi sia rilevabile in parte con un esame accurato.

I primi fenomeni riferibili a ipersensibilità specifiche risalgono alla età di 12 anni. Ebbe a quest'epoca ripetutamente orticaria in evidente rapporto con la ingestione di fragole e di uva spina, e forse anche con altre sostanze non determinate. A 20 anni sofferse di edema di Quincke all'occhio destro, per la durata di tre giorni. A 21 anni si manifestò una molesta nevralgia limitata alla branca superiore del trigemello di destra, che durò per una quindicina di giorni. A 24 anni si presentò nuovamente la stessa nevralgia in grado più lieve e di minore durata.

Per quanto riguarda i precedenti relativi alla ipersensibilità al coniglio sono da ricordare i seguenti fatti: per circostanze particolari, fin da ragazzo, ma specialmente tra i 18 e i 20 anni, è stato abitualmente a contatto con conigli, ma non ha però notato fino a quella età nessun disturbo in relazione col contatto o con la vicinanza di questi animali. Verso i 21 anni invece, essendo studente in medicina e dovendo stare a contatto con conigli per ricerche di laboratorio, cominciò ad avvertire segni di irritazione congiuntivale e nasale che peraltro scomparivano poco tempo dopo essersi allontanato dai detti animali. In seguito però ha notato che a distanza di qualche tempo, e in generale nella notte seguente, è colto da attacchi più o meno evidenti di asma bronchiale che solo in questi ultimi mesi si sono fatti clamorosi ed estremamente molesti.

Un episodio più clamoroso di questo genere

si è verificato qualche mese fa, quando essendosi recato a visitare la nota fabbrica di cappelli Borsalino, in Alessandria, entrò inavvertitamente nelle sale di cardatura dove vengono cardati, e in conseguenza sollevati in aria in grande quantità, i peli di coniglio che servono alla confezione dei feltri per cappelli, e possono quindi venire inspirati con grandissima facilità e in notevole quantità. Fu colto in pochi momenti da un attacco così violento e repentino di asma da dover essere trasportato di peso fuori della fabbrica in condizioni che allarmarono i presenti.

Si deve anche ricordare che fino ad alcuni mesi or sono, quando le nostre ricerche già erano iniziate, mai ancora si era accorto di soffrire in alcun modo a contatto con le cavie, e la cutireazione con l'estratto di pelo di cavia aveva dato risultato del tutto negativo. Da qualche mese invece ha notato che il contatto con le cavie gli reca fastidiosa irritazione congiuntivale e nasale, e talvolta leggeri attacchi di asma. Anche la cutireazione è riuscita in questi ultimi tempi positiva al pelo e al siero di sangue delle cavie. Ugualmente la cutireazione all'estratto di pelo di lepre, che era completamente negativa, si è fatta ora fortemente positiva.

ESAME OBBIETTIVO. — Statuta alta, tipo longilineo, stato di nutrizione discreto. Gli occhi appaiono di una particolare lucentezza, leggermente prominenti, senz'altre note riferibili a ipertiroidismo. La tiroide non è ingrossata. Il polso normalmente ampio, non freguente (64 - 70 al m'). Dermografismo rosso pronto e vivace. Riflesso oculo-cardiaco normale. Reazione all'adrenalina, alla atropina, alla pituitrina, secondo la norma.

All'esame sistematico dei vari organi ed apparati nessun fatto degno di particolare rilievo. Esame radioscopico indifferente.

Esame del sangue: Hb 90, gl. r. 4.800.000, gl. b. 6800, di cui pol. n. 68 %, pol. eos. 6 %, linf. 24 %, mon. 2 %.

Reazione di Wassermann: negativa.

Gruppo sanguigno tipo II.

Orine normali. Nelle feci non uova di parassiti.

Cutireazioni : Sono state praticate cutireazioni con estratti di peli e forfora di diversi animali (cavallo, cane, gatto, montone, bue) con esito negativo. Ugualmente negative sono riuscite le cutireazioni con estratto di polline di graminacee (frumento, loglio, avena, ecc.) responsabili, nei nostri paesi, della maggior parte dei casi di corizza e asma da fieno. Negative sono pure riuscite le cutireazioni con estratti di penne di gallina, di oca, ecc. Anche con l'estratto di peli di cavia o con siero di cavia si è avuto in primo tempo risultato negativo. Ugualmente negativa è stata la cutireazione con l'estratto di peli di lepre; non abbiamo avuto l'opportunità di saggiare la reazione col siero di sangue di questo animale.

Relativamente al coniglio furono praticate le seguenti ricerche :

Cutireazioni con estratto di pelo preparato lasciando imbevere per 24 ore a bassa temperatura una data quantità di acqua dieci volte superiore per peso, ottenendosi per tal modo una soluzione madre — estratto di pelo — 1 : 10. Con questo estratto si sono ottenute reazioni evidenti fino alla soluzione 1 : 20.000.

Col siero di sangue si sono ottenute reazioni positive fino alla diluizione 1 : 10.000.

Per la preparazione degli estratti ci siano serviti di pelo di coniglio greggio fornitoci dalla Fabbrica Borsalino, senza alcun altro trattamento, e così pure per l'estratto di pelo di lepre. Ci siamo anche serviti di conigli di laboratorio come controlli, compresi quelli di razza albina, per l'estratto di peli, e usualmente per la preparazione dei sieri.

Degli elementi costitutivi del sangue sono stati trovati inattivi i globuli rossi lavati accuratamente e disciolti con acqua distillata, il fibrinogeno, le globuline. E' dunque risultata attiva soltanto la sieroalbumina. Attive si sono pure trovate le emulsioni di diversi organi, per es. di sostanza nervosa (*).

(*) A titolo di curiosità si può ricordare che F., per

Per via gastrica nessuna di queste sostanze dimostra alcuna attività. Così la ingestione di carne di coniglio, sia cotta che cruda, anche in notevole quantità, non provoca alcun disturbo: non asma, non orticaria, non diarrea, vomito od altro. Ugualmente senza alcun effetto resta la ingestione di siero di coniglio, o di estratto di peli sicuramente e fortemente attivi.

Inoculazione intradermica di estratto di peli. — Il giorno 6-6-23 vengono inoculati nel derma, all'avambraccio sinistro, cc. 0,3 di estratto di peli di coniglio. Dopo circa tre minuti dalla inoculazione si osserva un ponfo largamente esteso, e l'ammalato avverte senso di prurito. Il ponfo si estende rapidamente, quasi a vista d'occhio. Al quarto minuto avverte senso di vivo prurito lungo il braccio, specie verso l'ascella, dove per altro al momento non si osserva nessun fenomeno a carico della cute. Al quinto minuto avverte senso di vivo prurito all'occhio destro — colpito tempo addietro da edema di Quincke, mentre la intradermoreazione è stata praticata a sinistra — e mezzo minuto dopo anche all'occhio di sinistra, e quindi, con rapida successione di fenomeni, comincia ad avvertire senso di irritazione tracheale con tosse stizzosa e ha netta la sensazione che l'attacco di asma sia imminente. Questo infatti incomincia a manifestarsi chiaramente al decimo minuto con espirazioni prolungate e senso di costrizione.

Nel frattempo la tumefazione al punto della intradermoinoculazione si è fatta grossa come una moneta d'argento da cinque franchi, i linfatici del braccio si sono resi evidenti per l'arrossamento manifestatosi lungo il loro decorso, le congiuntive si sono fatte chemotiche e in

---

un infortunio professionale, venne casualmente morso da un bambino durante la visita ambulatoria. Fu constatato che si trattava di individuo affetto da rabbia. Non fu possibile di praticare la cura preventiva antirabbica, data appunto la fortissima ipersensibilità di fronte alle emulsioni di midollo spinale di coniglio, quale viene normalmente preparato e usato per questo uso.

qualche punto presentano lievi emorragie sottocongiuntivali, mentre la faccia e le estremità appaiono intensamente cianotiche. L'ammalato è in istato di grande agitazione e in preda alle sofferenze di un attacco asmatico che si preannunzia particolarmente violento. Viene praticata una iniezione di adrenalina e rapidamente le condizioni dell'ammalato tornano verso la norma, lasciandolo però in uno stato di prostrazione che si dilegua soltanto dopo il sonno ristoratore della notte.

Alla sera, dopo quattro ore dall'attacco provocato, presenta ancora una leggera cianosi alla faccia e alle mani e arrossamento delle congiuntive. Nel punto della inoculazione si osserva una infiltrazione edematosa profonda, a limiti indistinti, della grandezza di 9 centimetri di diametro.

Inoculazione di siero di coniglio. — L'intradermoinoculazione di cc. 0,3 di siero di coniglio dopo 20 m' ha dato una estesa infiltrazione ponfoide ma non fenomeni generali di notevole entità. Viene allora iniettato 0,5 di siero sotto cute. Ancora dopo circa 20 minuti non si sono manifestati fenomeni generali di qualche entità.

Ma a partire da questo momento l'ammalato comincia ad avvertire senso di viva agitazione, non riesce a tenersi fermo ed ha la sensazione di un grave malessere crescente. Egli stesso riconosce nel modo più netto che i disturbi di cui soffre attualmente sono del tutto diversi da quelli avvertiti per la inoculazione di estratto di peli.

La successione dei fenomeni di choc che si susseguono può essere così sintetizzata.

Alla agitazione e al malessere crescente si aggiunge ben presto un senso molesto di prurito in varie parti del corpo, specialmente alle gambe e al collo, ma anche al tronco e alle braccia, che poi a poco a poco si generalizza. Nelle sedi più pruriginose compare arrossamento seguito ben presto da edema rilevato e di colorito bianco, a tipo orticato, con sensazione di prurito esasperante, e anche nelle sedi dove non appare una eruzione così caratteristica, la cute assume però un aspetto profondamente pallido e leggermente succulento. La faccia in

ispecial modo appare leggermente tumida e di un profondo pallore.

L'ammalato si sente come smarrito, ha conati di vomito incoercibile, non può tenere che la posizione orizzontale, sebbene in preda a vivissima agitazione motoria che però lo porta sempre nella stessa posizione bocconi, la sola dove sembra trovare qualche sollievo. A cagione del vomito incoercibile gli è impossibile di prendere qualsiasi cosa per bocca. Vengono praticate all'ammalato ripetute iniezioni di adrenalina, di strofantina e una di 10 cc. di afenil Knoll, che però restano senza effetto apprezzabile. Le cose si protraggono così per circa due ore, e poi l'ammalato si sente alquanto sollevato. Conserva però un aspetto profondamente pallido e sofferente, perdurano i conati di vomito, ed è obbligato alla posizione sdraiata sul fianco o bocconi L'eruzione orticata comincia ad assumere una tinta tendente al rossastro, e il senso di prurito diminuisce gradualmente. Il polso ha assunto carattere filiforme, si è fatto frequentissimo fin dai primi fenomeni, il respiro non ha subìto variazioni corrispondenti.

Solo dopo circa 5 ore l'ammalato può alzarsi e a fatica percorrere il breve tratto di strada che dalla Clinica porta alla sua abitazione. Quivi si pone ancora a letto, profondamente stanco e fiacco. Compare una estesa *eruzione erpetica* al labbro superiore che perdurerà alcuni giorni.

Dopo circa un'altra ora, nello spazio di poco più di mezz'ora, con sorprendente rapidità, l'ammalato riprende il suo aspetto normale e le forze abituali, riacquista la usata vivacità, risente vivo l'appetito, e si sente tornato allo stato normale. Sono trascorse circa sette ore dalla iniezione del siero di coniglio.

Purtroppo, data la serietà dei fenomeni presentati dal malato e l'agitazione vivissima, per ovvie ragioni di opportunità non si sono potute compiere che scarse ricerche complementari e solo all'inizio dei fenomeni. Nei primi 20 minuti non era ancora comparsa alcuna modificazione a carico della coagulabilità del sangue, la pressione vascolare non si era sensibilmente abbassata, il colore del sangue si manteneva rosso

scuro, nè erano apparse modificazioni nella formula leucocitaria. Iniziatisi i fenomeni generali non si poterono proseguire le ricerche.

Questi i risultati ottenuti con lo studio dello stato di ipersensibilità presentato dal F. al principio dell'estate 1923.

Nell'estate cominciò però ad accorgersi che anche la presenza delle cavie non gli era più indifferente come per il passato. La loro presenza era occasione di senso di prurito al naso e agli occhi, quindi di tosse, e durante la notte di lievi attacchi asmatici. Praticate le cutireazioni, queste furono ora positive tanto per il siero di sangue che per l'estratto di pelo di cavia, mentre fino a qualche mese avanti, da noi saggiate per controllo, erano riuscite del tutto negative. Non si credette opportuno, anche perchè ritenuto inutile, procedere a prove più complete, nel senso di cercare di produrre sia l'asma che lo choc rispettivamente con l'estratto di pelo e col siero di cavia.

Nel novembre 1924 è stata nuovamente praticata la cutireazione con estratto di peli di lepre.

Questa è ora riuscita intensamente positiva, mentre nel luglio 1923 era stata completamente negativa. Negative permangono le cutireazioni al pelo di cavallo, di montone e di bue. E' a notare che mentre l'ammalato nel frattempo ha avuto frequenti contatti con cavie, non si è mai avvicinato a lepri e, per quanto risulta, nemmeno ha mai mangiato carne di lepre.

Diagnosi: Stato di ipersensibilità alle emanazioni e al siero di coniglio, di cavia e di lepre. Asma alle emanazioni di coniglio e di cavia.

Trasfusione di sangue di soggetto ipersensibile in individuo normale.

Ecco ora le ricerche relative al trasporto passivo dello stato di ipersensibilità presentato dal nostro malato.

1) R. Moracchini, medico, di anni 27, celibe. Appartiene a famiglia sana. Ha sofferto di malaria durante la guerra, ed ha avuto accessi febbrili alla fine del 1920, dopo di che è sempre stato bene. Non malattie veneree. Nessun pre-

cedente fenomeno di ipersensibilità, da cui immune appare anche la storia dei familiari, ascendenti e collaterali. Di statura media, piuttosto esile, pesa 54 Kgr.

All'esame sistematico dei vari organi ed apparati non risultano reperti anormali.

All'esame ematologico si hanno i seguenti reperti: Hb 95, gl. r. 4.900.000, gl. b. 7000, di cui pol. neutrofili 75 %, eosinofili 2 %, linfociti 22 %, mononucleati 1 %. R. W. negativa. Gruppo sanguigno tipo II.

Il giorno 25 - VI - 1923, alle ore 7 del mattino, essendo entrambi i soggetti a digiuno, si prelevano dalla vena del gomito di FORNARA 500 cc. di sangue che viene raccolto in un pallone nel quale si trovano cc. 100 di soluzione al 4 % di citrato sodico. Immediatamente dopo viene praticata la trasfusione endovenosa dello stesso sangue in MORACCHINI. Per qualche tempo non si osserva alcun fenomeno reattivo, ma dopo circa 40 m' compare senso di pesantezza al capo cui seguono intensi brividi e cefalea notevolmente forte, specie alle tempie. Si osservano pure conati di vomito. La temperatura si eleva rapidamente fino a 39°. Poi questi fenomeni vengono diminuendo di intensità, e verso le quattro pomeridiane il paziente può lasciare il letto in condizioni di discreto benessere. Alla sera stessa vengono saggiate le reazioni cutanee all'estratto di pelo e al siero di coniglio. Per quanto appena accennate queste sono già presenti. Al mattino di poi vengono praticate le cutireazioni ugualmente per il pelo e per il siero di coniglio, e le reazioni appaiono ora della più chiara evidenza: quella per il pelo più intensa, della grandezza di circa una moneta di un soldo vecchio, con prolungamenti ameboidi, leggermente pruriginosa; quella per il siero un po' meno intensa, ma con propaggini ameboidi e ugualmente pruriginosa. Entrambe sono comparse dopo circa 10 m', e hanno raggiunto il massimo d'intensità dopo circa 20 m', e quindi sono scomparse lentamente in capo a poco più di un'ora.

La stessa sera, dopo 36 ore dalla trasfusione, si procede alle seguente esperienza. Il paziente

viene posto in contatto con abbondanti peli di coniglio raccolti in un sacco, coi quali abitualmente prepariamo i nostri estratti, e al tempo stesso con animali vivi. In capo a una diecina di minuti il paziente è molestato da tosse stizzosa, da lacrimazione con iperemia e chemosi congiuntivale evidente, corizza, senso di irritazione alla gola e alla trachea. Questi fenomeni a poco a poco si attenuano e scompaiono in qualche ora completamente. Non si sono notati disturbi respiratori di tipo asmatico.

Ugualmente la inoculazione per via sottocutanea di un mezzo centimetro cubico di estratto eseguita al mattino di poi (48 ore dopo la trasfusione) non provoca fenomeni generali di qualche entità eccetto arrossamento del viso e un edema locale che dura parecchie ore e invade gran parte del braccio. Non asma nè disturbi respiratori.

Alla sera stessa viene praticata una inoculazione sottocutanea di siero di coniglio, ma anche questa non provoca che un edema un po' meno esteso del precedente, senza fenomeni generali. Nessun accenno di asma nè disturbi respiratori.

Nelle diverse prove non siamo riusciti a sorprendere una chiara crisi emoclasica, in modo particolare non si è notato l'apparire del colore rosso rutilante del sangue, nè abbassamento dell'indice refrattometrico. Soltanto si è notato un certo grado di leucopenia transitoria con linfocitosi relativa.

Nonostante tutte queste prove il paziente non si è sensibilmente dissensibilizzato. Le reazioni cutanee si sono però venute gradatamente attenuando a cominciare dalla fine della prima settimana, ma sono tuttavia rimaste evidenti fino alla fine di settembre (circa tre mesi) quella per il pelo, e soltanto fino all'agosto quella per il siero di coniglio.

Può avere qualche interesse riferire il comportamento del sangue dopo la trasfusione. Dopo tre giorni esisteva già una eosinofilia del 7 % che poi aumentò fino al 10 % dopo dodici giorni, per poi discendere gradualmente a circa il 5 % dopo un mese e dopo tre mesi alla norma (2 %) come precedentemente.

Contemporaneamente è comparsa linfocitosi assoluta e relativa che raggiunse il suo massimo (55 %) nella prima settimana e si mantenne tale per circa un mese per quindi decrescere fino alla percentuale normale dopo circa due mesi.

Da questa ricerca è dunque risultato che si può trasmettere lo stato di ipersensibilità al coniglio, tanto per l'estratto di peli che per il siero di sangue, mediante la trasfusione di sangue totale da un individuo fortemente ipersensibile in un soggetto sano. Il trasporto dell'asma invece non è riuscito.

Inoculazione di siero sensibile per via endovenosa.

Un altro tentativo fu attuato sopra un secondo individuo affetto da asma bronchiale, sostenuto da uno stato di ipersensibilità alle pelli lavorate. Si tratta di un giovane di 17 anni il quale va soggetto ad attacchi asmatici per lo più durante la notte, ma soltanto se abita e dorme nella casa paterna. Il padre lavora come calzolaio nella casa stessa, conservando quivi le pelli che servono per la propria lavorazione, e anche il figlio si occupa abitualmente dello stesso lavoro del padre. Se il ragazzo abita fuori di casa, lontano dalle esalazioni delle pelli, non ha asma. Per esempio durante il tempo in cui è rimasto a servizio come sguattero in una pensione di Torino, e durante la degenza in Clinica, non ha mai avuto asma.

Infine la intradermoreazione all'estratto di pelli lavorate (raccolte a caso nel minuscolo laboratorio paterno) ha dato risultato nettamente positivo, mentre nei controlli si ha soltanto una leggera reazione irritativa niente affatto caratteristica.

Pertanto appare manifesto che lo stato di ipersensibilità a cui è dovuta l'asma in questo caso è da riferirsi alle pelli, e per quanto le ricerche non siano state al riguardo complete, è molto verosimile che si tratti di un caso simile a quelli illustrati da CURSCHMANN appunto nei lavoranti alla concia delle pelli, e dovuti all'*ursolo*.

In questo malato venne praticato il trasporto passivo della ipersensibilità al coniglio, verso il quale non risultava assolutamente ipersensibile, anzi che col sangue intero, col siero fresco, che, come vedremo, trasmette la ipersensibilità al pari del sangue totale. Vennero così inoculati circa 200 cc. di siero di sangue di FORNARA, parte in vena e parte anche per via sottocutanea, il giorno 12-VII-1924.

Vennero quindi saggiate le cutireazioni, e fu agevole constatare che anche in questo caso la ipersensibilità si era trasmessa, per quanto in grado minore di quanto ci aspettassimo. Non sappiamo se attribuire questo fatto a fattori personali inerenti al malato o alla diminuita ipersensibilità di FORNARA (che però non risulta dalle prove biologiche) o al fatto che il siero trasmetta meno bene lo stato di ipersensibilità che non il sangue intero. Comunque per quanto non molto forti, dopo 24, e meglio dopo 48 ore, le reazioni cutanee al siero e all'estratto di peli di coniglio erano bene evidenti.

In tali condizioni il 15 giugno venne sottoposto alla trasfusione per via sottocutanea in corrispondenza dell'addome con circa 300 cc. di sangue dello stesso FORNARA.

Il riassorbimento si compì regolarmente senza recare all'ammalato alcun disturbo di qualche entità.

Dopo 24 ore furono praticate al braccio le cutireazioni col siero e con l'estratto di peli di coniglio, che diedero risultato del tutto negativo. Al braccio soltanto al terzo giorno cominciarono le cutireazioni ad essere positive, e si esaltarono nei giorni successivi fino a raggiungere il massimo al 5° - 6° giorno. In corrispondenza della cute addominale invece le reazioni comparvero già dopo due giorni, e si accentuarono nei giorni successivi, raggiungendo un grado manifestamente più elevato che non nelle altre parti del corpo.

Ancora in un secondo caso volemmo provare la trasfusione endovenosa allo scopo di ottenere qualche ragguaglio sulla quantità di sangue necessaria per indurre nel ricevente lo stato di ipersensibilità.

In un bambino di 10 anni vennero inoculati circa 8 cc. di sangue per via endovenosa. Dopo 24 ore le cutireazioni all'estratto di peli furono trovate leggermente positive e distintamente differenziabili da quelle negative ottenute il giorno avanti nelle stesse condizioni.

Sembrerebbe dunque da queste ricerche che basti una quantità molto piccola di sangue per indurre in un soggetto sano lo stato di ipersensibilità proprio del donatore, senza che questo sia fortemente ipersensibile, come nel nostro caso.

Inoculazione di sangue di soggetto ipersensibile per via sottocutanea in soggetto sano.

La trasfusione per via sottocutanea di sangue sensibile fu praticata in due malati di cui ecco i dati anamnestici ed obbiettivi più importanti.

Nel primo caso si trattava di un uomo di 36 anni, fabbro, celibe, appartenente a famiglia immune da fenomeni riferibili a stati di ipersensibilità, almeno apparenti. Questo ammalato si presentò alla nostra Clinica perchè colpito dai segni più appariscenti di diatesi emorragica: emorragie sottocutanee al poplite diffuse fino ai polpacci, insorte senza causa apparente, e grande facilità alla produzione di queste per i più piccoli traumi.

Quest'ammalato presentava notevole tumore di milza, e per quanto negasse la lue, aveva però positiva la R. di Wassermann.

Restò in Clinica dal 27 marzo al 22 luglio 1923 e potè quindi essere seguito accuratamente sotto ogni rapporto. Curato con iniezioni endovenose di neosilbersalvarsan si rimise in modo relativamente rapido, riacquistando in circa due mesi il suo peso normale e le condizioni del suo abituale benessere.

Abbiamo allora sottoposto l'ammalato alle emanazioni di peli di coniglio, facendolo respirare per circa 10 m' un sacchetto di peli di coniglio e mettendolo anche in contatto con animali vivi. All'infuori di una modica reazione congiuntivale e nasale, con discreto stimolo alla

tosse, presto dileguatasi, nessun altro fatto fu possibile di mettere in evidenza. Al mattino di poi però l'ammalato ci avvertì di aver avuto una certa difficoltà di respiro, una specie di minimo fugace accenno di asma, ma certo si trattò di cosa del tutto insignificante, per cui noi riteniamo che anche in questo caso, sia per la personalità del soggetto (un asmatico) sia per la quantità del siero inoculato che doveva trovarsi in istato di particolare recettività alla riproduzione dell'asma, si sia invece ottenuto risultato negativo.

Questi risultati, come gli altri che vedremo in appresso, rinforzano il nostro scetticismo di fronte al citato caso di RAMIREZ, da altri già autorevolmente criticato.

Al sesto giorno, quando l'ipersensibilità generale apparve notevolmente elevata, venne praticata una inoculazione sottocutanea di estratto (circa un cc.).

Dopo pochi minuti comincia a rendersi manifesta la reazione locale, consistente in tumefazione della parte (triangolo di Scarpa), con senso di prurito crescente d'intensità col progredire della reazione. Dopo circa 10 m' l'ammalato avverte senso di calore e di prurito intenso all'addome su tutta la superficie corrispondente alla estensione della diffusione del sangue inoculato. Questa regione assume a poco a poco aspetto rilevato, edematoso e biancastro, limitato alla periferia da un orlo netto tagliato come a picco sulla circostante superficie d'aspetto normale. L'orlo si eleva di un buon dito trasverso sulla superficie circostante e tutta la regione appare fortemente tumefatta, come se un piastrone lardaceo ed edematoso si fosse sovrapposto alla parete addominale.

Quasi contemporaneamente l'ammalato avverte senso di calore al viso, cui segue immediatamente arrossamento evidentissimo, con chemosi congiuntivale. Un po' di prurito al collo con qualche chiazza di eritema orticato. Qualche colpo di tosse, e nulla più, a carico dell'apparato respiratorio. Dopo circa mezz'ora si osserva che le mani e in minor grado i piedi si sono fatti di una tinta cianotica intensa, e che appa-

iono freddi e un po' umidicci. Questo quadro ricorda veramente molto da vicino quello della acrocianosi, e non si accompagna ad alcuna sensazione particolare.

Di questi fatti il primo a scomparire è la cianosi del volto (dopo circa tre quarti d'ora), quindi la cianosi delle estremità (circa due ore). L'edema locale in corrispondenza dell'addome si mantiene evidente assai più a lungo, tanto da essere manifesto anche al mattino di poi. Gli altri fatti minori sono stati i primi a scomparire.

Si deve notare che le cutireazioni in questo caso si dimostrano attenuate immediatamente il giorno appresso, tanto da dare l'impressione di una parziale dissensibilizzazione. Nonostante ciò l'ammalato venne messo in contatto con peli di coniglio. Non si ebbe ad osservare che una passeggiera reazione congiuntivale, qualche colpo di tosse e un po' di rossore al volto.

Risultati simili, ma molto più attenuati, si osservarono in seguito a iniezione di siero di coniglio.

Le cutireazioni al braccio continuarono ad aversi per poco più di una settimana, mentre in corrispondenza dell'addome si potevano ancora provocare dopo oltre un mese. In complesso non si ebbero in questo ammalato fatti sostanzialmente diversi da quelli osservati nell'altro soggetto in cui era stata praticata la trasfusione endovenosa, salvo la maggior durata dello stato di ipersensibilità.

In un altro malato si ebbe un risultato del tutto diverso. Si trattava di un giovane affetto da una forma gravissima di anemia a tipo ipercromico, con diatesi emorragica piastrinopenica, verosimilmente su base sifilitica (quest'ammalato venne a morte qualche mese più tardi per la progrediente anemia). Si praticò anche in questo la inoculazione del sangue di FORNARA nella quantità di circa 100 cc. sotto la cute dell'addome. Non si ebbero a rilevare che leggere cutireazioni esclusivamente locali e per brevissimo tempo. Questa scarsa reazione è verosimilmente dovuta alle condizioni di scarsa reattività del malato (fra l'altro intradermoreazione alla tubercolina negativa).

Inoculazioni intradermiche. Trasporto passivo locale.

Una serie più numerosa di ricerche abbiamo dedicato allo studio del trasporto passivo locale mediante inoculazioni intradermiche.

Ci siamo avvalsi a questo riguardo del metodo di PRAUSNITZ e KÜSTNER, più sopra ricordato, salvo che abbiamo sempre inoculato quantità notevoli di siero sensibile, non diluito, in generale non meno di mezzo centimetro cubico e spesso anche di più.

Ecco sommariamente le ricerche eseguite coi relativi risultati:

In un primo gruppo di ricerche abbiamo inoculato siero di sangue di FORNARA nella quantità di 0,5 cc. o più, e dopo 24 - 48 ore abbiamo praticato nella stessa sede una inoculazione intradermica di una piccolissima quantità di estratto di peli di coniglio (una piccola goccia). In capo a 10 - 15 m. compare una evidente reazione, in forma di ponfo rilevato con ramificazioni ameboidi e che scompare in capo a circa un'ora. In sostanza si osserva una reazione certamente meno intensa che non nel soggetto ipersensibile, ma tuttavia evidentissima e assolutamente caratteristica.

Uguale risultato si osserva se dopo 24 ore dalla inoculazione intradermica del siero sensibile si pratica invece una inoculazione nella stessa sede con siero di coniglio o cavia, salvo che questa reazione in generale appare un po' meno intensa che non nel caso precedente.

In un secondo gruppo di casi abbiamo inoculato nelle stesse quantità e con la stessa tecnica il siero sensibile, e immediatamente dopo abbiamo inoculato l'estratto o il siero di coniglio. Anche in tal caso il risultato è uguale a quello precedente per quanto meno intenso. Non è cioè necessario che interceda tra la inoculazione sensibilizzante e quella scatenante alcun tempo di incubazione, e ciò in pieno accordo con quanto hanno riferito recentemente COCA e GROVE.

Lo stesso risultato si ottiene inoculando mi-

scele di siero sensibile e di estratto, e rispettivamente di siero di coniglio.

Abbiamo anche cercato se le miscele sovrasature di antigene (siero od estratto) conservassero la loro attività. Effettivamente, per quanto attenuate, le reazioni compaiono anche se le miscele contengono quantità fortissime di antigene, tali da neutralizzare, se neutralizzazione potesse avvenire, l'attività del siero sensibile. Per esempio non si riesce a neutralizzare un quarto di cc. di siero sensibile con una quantità doppia di estratto ordinario rinforzata con estratto secco conservato in alcool e quindi attivissimo.

Inoltre se si inietta una miscela attiva in una zona qualunque di cute, e si lascia che la reazione si sviluppi e quindi svanisca, si può di nuovo provocarla nella stessa sede, per quanto in forma attenuata, sia reinoculando estratto che siero, e ciò indipendentemente dal fatto che la iniezione precedente fosse stata praticata con miscele siero-estratto o siero-siero.

In un'altra serie di ricerche abbiamo cercato di studiare la resistenza del siero sensibile agli agenti fisici. E in primo luogo la resistenza al tempo. Sieri invecchiati di oltre sei mesi e conservati in ghiacciaia, chiusi in fiale senza aggiunta di sostanze conservative, si sono dimostrati ugualmente attivi quanto quelli freschi.

Due altri gruppi di ricerche ci permettono poi di affermare che lo stesso siero non perde la propria attività col riscaldamento a 56°, mentre invece si dimostrano inattivi i sieri scaldati a 66°.

Accenniamo anche a un'altra serie di ricerche istituite per chiarire se la reazione avviene per la produzione di un veleno risultante dalla combinazione siero sensibile più antigene in vitro, come sembra ritenere Coca, oppure per un meccanismo biologico più complesso. Le nostre ricerche in questo senso non hanno alcuna pretesa di essere conclusive; vi accenniamo per esporre un dato, che per quanto negativo, non sarà del tutto privo di interesse.

E' noto per le ricerche di uno di noi (Bastai) che le sostanze attive degli estratti sono dializzabili, come è stato confermato anche da Coca e Grove, mentre non dializzabili sono invece

le sostanze attive dei sieri. Ora noi abbiamo voluto vedere se per il contatto tra siero sensibile ed estratto o siero di coniglio si avesse la produzione di una sostanza eventualmente dializzabile. A tale scopo abbiamo allestito le relative miscele e le abbiamo passate a un ultrafiltro che trattiene interamente il rosso congo. Il liquido ultrafiltrato risultò inattivo.

Ugualmente risultato negativo si ottiene se si ha cura di preparare delle miscele con siero di coniglio fresco (e quindi con potere complementare) e sottoponendo la miscela all'ultrafiltro immediatamente o dopo soggiorno in termostato per un'ora a 37° e quindi conservata poi in ghiacciaia per dodici ore.

E' dunque certo che se ha luogo una reazione che porti alla produzione della sostanza attiva, questa deve avere una costituzione molecolare abbastanza complessa, se non passa attraverso un ultrafiltro che trattiene il rosso congo.

Riassumendo quindi quest'ultima serie di ricerche possiamo dire che il siero sensibile conserva le sue proprietà dopo lungo tempo conservato in ghiacciaia, dopo mezz'ora a 56°, ma non dopo mezz'ora a 66°.

Il meccanismo d'azione del siero sensibile con l'antigene (siero od estratto) pur non abbisognando di alcun tempo di incubazione tra l'inoculazione del primo e del secondo, è verosimilmente d'ordine biologico assai complesso.

Questi risultati concordano con quelli recentemente comunicati da A. Coca ed E. Grove. Soltanto in un particolare i nostri risultati sono riusciti diversi, almeno stando a una breve recensione (*Kongresscentralbl.* di Springer). A noi cioè non è stato possibile di saturare il siero sensibile col relativo antigene in modo da renderlo inattivo, anche aggiungendo fortissime quantità di questo, concentrato e conservato in alcool a 95° (in modo da non aumentare di troppo la diluizione del siero con una troppo abbondante quantità di soluzione di antigene), mentre Coca e Grove riferiscono di essere riusciti a saturare il siero (reagine) di pazienti ipersensibili alle artemisie mediante pollini (atopi). La diversità di questo risultato potrebbe

però tenere al caso diverso preso in esame, per quanto certamente analogo, od anche a particolari di tecnica che dalla nota consultata non risultano, e non è nemmeno da escludere che sia dovuto a speciali differenze individuali che in ricerche di questo genere non sembrano affatto eccezionali.

Sul trasporto passivo locale mediante le inoculazioni intradermiche abbiamo anche praticato varie ricerche in soggetti ipersensibili ai *pollini delle graminacee e sofferenti di corizza da fieno.*

Anche in tali casi, a somiglianza di quanto noi abbiamo osservato per le ipersensibilità alle emanazioni animali, e COCA e GROVE per il polline delle artemisie, non è affatto necessario un periodo di incubazione tra la inoculazione sensibilizzante e quella delle sostanze scatenanti.

Inoculazioni di siero sensibile nelle cavie.

Contrariamente ai risultati ottenuti, per quanto irregolarmente, da vari ricercatori, non siamo riusciti a trasmettere nella cavia lo stato di ipersensibilità nè per il siero, nè per l'estratto di peli di coniglio, per quanto le nostre prove siano state numerose (25 cavie divise nelle diverse serie), ripetute ed eseguite con tecnica varia. La quantità di siero sensibile è stata da 2 a 10 cc. sotto la cute o nel peritoneo (in cavie di 200 - 220 gr.). La quantità di siero di coniglio reinoculato per via endovenosa dopo 24 - 48 ore è stata di 1 o 2 cc. Il risultato è stato costantemente negativo. Abbiamo però tenuto calcolo soltanto dello choc completo, senza sopravalutare i dati della temperatura, secondo noi di valore incerto, specialmente quando si siano iniettate quantità di siero piuttosto notevoli (oltre 1 cc.).

Risultati ugualmente negativi abbiamo ottenuto inoculando sangue sensibile, e reinoculando nelle stesse dosi siero od estratto.

Anche adottando il metodo del trasporto inverso (anafilassi inversa), cioè inoculando prima estratto o siero di coniglio e quindi siero sensibile, i risultati sono stati ugualmente negativi.

Dobbiamo infine rilevare il fatto che anche le miscele di siero sensibile più estratto o siero di coniglio, si sono dimostrate inefficaci a produrre fenomeni di qualche entità nelle cavie.

Gli stessi risultati negativi abbiamo registrato in un caso di asma da cavallo, in cui però la ipersensibilità cutanea dell'ammalato non appariva molto spiccata.

* * *

Sono questi i fatti che noi abbiamo potuto rilevare nello studio del trasporto passivo di uno stato di ipersensibilità naturale particolarmente spiccata.

Il loro significato nei confronti della natura degli stati di ipersensibilità naturale potrà essere più opportunamente e utilmente valutato quando lo stesso problema sarà stato affrontato negli altri suoi aspetti fondamentali, e particolarmente quando saranno state analizzate *le proprietà delle sostanze asmogene e delle sostanze attive dei sieri*, e sopratutto quando i dati rilevati con lo studio delle varie forme di ipersensibilità naturale potranno essere confrontati con quelli che si osservano negli stati di *ipersensibilità indotta artificialmente nell'uomo stesso.*

Questi argomenti saranno trattati in note successive.

Conclusioni.

E' perfettamente possibile di trasportare passivamente lo stato di ipersensibilità al siero e alle emanazioni di coniglio da uomo a uomo, sia con la trasfusione di sangue che di siero di sangue dell'individuo ipersensibile, inducendo una ipersensibilità generale relativa; ma non risulta affatto che questi soggetti diventino per ciò asmatici. Questo risultato non è affatto conforme a quello di RAMIREZ, che anche per altre ragioni appare criticabile.

Uguale risultato si può ottenere inoculando sangue nel tessuto sottocutaneo.

Si può ottenere trasporto passivo locale per inoculazioni intradermiche di siero sensibile; le relative reazioni sia con siero che con estratto

si possono ottenere anche immediatamente, senza che occorra alcun tempo di incubazione tra la inoculazione sensibilizzante e quella scatenante; tant'è vero che si possono ottenere ancora con la inoculazione di miscele di siero sensibile più estratto o siero di coniglio.

Il siero sensibile non perde le sue proprietà dopo lungo tempo (almeno sei mesi) nè col riscaldamento a 56° per mezz'ora. Resta invece inattivato a 66°.

A noi non è riuscita la saturazione, nè in vitro nè in vivo, del siero sensibile per sovraggiunta di siero o di estratto.

Nemmeno è riuscito il trasporto passivo dall'uomo alla cavia.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD e FLANDIN : *Cit. da* DE BESCHE.

BASTAI : Sulla natura delle sostanze asmogene, *Minerva Med.*, 1924, n. 10.

BRUCK : *Cit. da* DE BESCHE.

COCA A. and GROVE E. : *A study of the atopic* reagin (Kongresscentralbl. f. inn. Med., Bd. XXXIV, H. 3, pag. 132).

ID : *The nature of the pollen atopen* (ibidem).

DE BESCHE A. : Studien on the reaction of astmatics and passive transference of hyperscoptibility, *Am. Journ. of the Med. Sciences* (August 1923, n. 2, pag. 265).

DOERR : Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914-1921, *Weichards Ergebnisse*, Bd. V, 1922.

FRIEDBERGER u. KAMIO : Gelingt es beim Meerschweinschen experimentelle Beziehungen zwischen Asthma und Anaphylaxie nachzuweisen? *Zeitschr. f. Imm. Forsch. O.*, Bd. 37, H. 4, 1923.

FRUGONI : Studi sull'asma bronchiale, *Policlinico, Sez. Med.*, 1922.

LONCOPE e RANKEMANN : *Journ. Exper. Med.*, 1918, 27.

PRAUSNITZ u. KÜSTNER : Studien uber die Ueberemfindlichkeit, *Zentralbl. f. Bakter. O.*, 86, 1921.

PETRAGNANI : *Policl., Sez. Med.*, 1923.

RAMIREZ : Horse asthma following blood transfusion, *Journ. A. M. A.*, sept. 1919, 27.

SCHULTZ e LARSON : *Arch. Pediat.*, 1918, 35.